

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **09-122227**

(43)Date of publication of application : **13.05.1997**

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : **07-305259**

(71)Applicant : **BIO ENG LAB:KK**

(22)Date of filing : **31.10.1995**

(72)Inventor : **YUI TORU
NAKAGAWA TOKUZO
KONDO KAZUO**

(54) MEDICAL MATERIAL AND MANUFACTURE THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an ultimate ideal medical material having safety, effectiveness, and usefulness by applying a physical or chemical cross-linking reaction between protein molecules constituting a membrane material impregnated with collagen or gelatin on the membrane-like object of a dense layer.

SOLUTION: A physical or chemical cross-linking reaction is applied between protein molecules constituting a membrane material impregnated with collagen or gelatin on the membrane-like object of a practically dense layer made of only an acellular layer constituting an organism connective tissue membrane to obtain a membrane-like medical material allowing manual suture and mechanical suture in surgery. The dense layer membrane is impregnated with collagen or gelatin, the collagen molecules of the dense layer membrane are cross-linked, the protein molecules of the impregnated collagen or gelatin are cross-linked, the cross-linking density between the protein molecules of the membrane material is extremely improved, and the physical strength of the membrane material can be remarkably strengthened.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.04.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 01.10.2002

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-122227

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00			A 6 1 L 27/00	V Q

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平7-305259	(71) 出願人	594023102 株式会社バイオ・エンジニアリング・ラボ ラトリーズ 東京都港区虎ノ門2-8-1 虎ノ門電気 ビル
(22) 出願日	平成7年(1995)10月31日	(72) 発明者	油井 亨 神奈川県藤沢市湘南台7-3-12
		(72) 発明者	中川 徳三 神奈川県鎌倉市西鎌倉2-20-10
		(72) 発明者	近藤 和男 埼玉県所沢市花園1-2430-47
		(74) 代理人	弁理士 田村 武敏

(54) 【発明の名称】 医用材料およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 外科手術に適用した場合、生体適合性を備えており、かつ、強度を十分に保持した創傷補填材、創傷縫合材、人工臓器等の作成に用い得る医療材料を得ること。

【解決手段】 実質的に生体、結合組織膜を構成する緻密層のみの膜状物に、コラーゲンまたはゼラチンを含浸し、その構成物であるタンパク分子間に物理的または化学的に架橋構造を形成させ、強靱な物性を有せしめた生体適合性を備えた医用材料。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生体・結合組織膜を構成する無細胞質層のみであって、実質的に緻密層の膜状物に、コラーゲンまたはゼラチンを含浸させた膜材であって、それらを構成するタンパク分子間に物理的または化学的架橋反応を施したことを特徴とする外科手術における用手縫合および器械縫合を可能にする強靱な物性を有する膜状の医用材料。

【請求項 2】 生体・結合組織膜を構成する無細胞質層のみであって、実質的に緻密層の膜状物に、コラーゲンまたはゼラチンを含浸させた膜材を用いて製作された糸または紐であって、それらを構成するタンパク分子間に物理的または化学的架橋反応を施すことによって、糸状または紐状の形状を安定に保持し、かつ、強靱な物性を有することを特徴とする糸状または紐状の医用材料。

【請求項 3】 生体・結合組織膜を構成する無細胞質層のみであって、実質的に緻密層の膜状物に、コラーゲンまたはゼラチンを含浸させた膜材を用いて製作された糸状または紐状の形成物を用いて作られるチューブ状またはホース状の成型体であって、それらを構成するタンパク分子間に物理的または化学的架橋反応を施すことによって、チューブ状またはホース状の形状を安定に保持し、かつ、強靱な特性を有することを特徴とするチューブ状またはホース状の医用材料。

【請求項 4】 生体由来の緻密層にコラーゲンまたはゼラチンを含浸させた膜状物、糸状物、紐状物、チューブ状物、ホース状物を加熱するか紫外線照射、電子線照射、放射線照射などの物理的エネルギーを照射することによって物理的架橋を生起させるか、またはアルデヒド類などの化学薬品を用いて化学的架橋反応を施すことを特徴とする請求項 1～3 記載の医用材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は外科手術に適用される生体用人工材料であって、さらに詳しくは、創傷補填材、創傷・火傷・熱傷保護材、植皮下ナサイト・スキングラフト、および人工臓器の範疇に属する治療用各種医用材料およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】上記の産業上の利用分野において、多種類の合成または天然高分子材料が各種の形状をもって使用されてきた。馬、豚、牛の生体片を原料として用いた医用材料もまた同様である。これら従来の技術による医用材料は、ヒト生体にとって全て異物または異種の医用材料であり、そのためにこれら従来の技術を用いて製造された医用材料は、ヒト生体に適用した場合、免疫反応、異物反応等の好ましくない作用を完全に排除することができない。

【0003】ヒト屍体から採取した結合組織膜の一種である脳硬膜を凍結乾燥した医用材料が存在する。この凍

結乾燥した脳硬膜は、同種、置換用創傷補填材として承認された唯一の医用材料である。しかしながら、結合組織膜を構成する上皮層、繊維芽細胞層等の細胞質を包含して成る医用材料であるために、重篤なる副作用および伝播性疾病であるクロイツフェルト・ヤコブ症候群の病原体であるプリオン等に関する危惧等を近時指摘されるに至った。

【0004】その他、天然高分子材料、合成高分子材料である医用材料およびグルタルアルデヒドを用いて完全に化学修飾し、生体内で不溶性、非分解性、非吸収性でほとんど合成高分子材料と同様の性状を示す馬および豚の心膜を原料とする生体内埋め込み用の医用材料がある。この材料を生体内に埋め込むと、生体内の異物反応による自己防御の生理現象により、内皮によってカプセル化され、そのカプセルは経時的に肥厚、肥大して、永久に残存する。かかる生体にとって異常な現象は、当然埋植部位周辺の正常組織の生存、成長との間に不整合、違和を生じて、不都合な事態発生の恐れがあった。

【0005】本発明者および／または本発明者の共同研究者等は、昭和 58 年(1983)1 月から現在に至るまでの間、当該技術に関する研究を実施し、先に種々の特許出願をしてきた。これらの従来の技術を以下に記述する。

【0006】日本特許第 1641621 号の発明は、天然高分子繊維または合成高分子繊維とヒト羊膜との複合材を用いる膜状、管状の膀胱、尿道、尿管の補綴用医療用具に関するものである。この発明に基づく医用材料は、抗原性、アレルギー性等の生体適合性を完全に解決できなかったばかりでなく、生体内分解の吸収性が無く、異物として生体内に残存する欠点があった。

【0007】特開平 7-116242 号公報に示した発明は、2 枚のコラーゲン様膜間に、メッシュ様中間材を挟んで互いに接着剤により密着せしめてなることを特徴とする医用材料に関するものである。すなわち、コラーゲン様膜と合成繊維よりなるメッシュ様中間材を用いる複合材の医用材料の発明である。ここでいう「コラーゲン様膜」とは、シリコン膜、ゼラチン膜、その他天然高分子ゲル膜、合成高分子ゲル膜を包含する用語であり、かつ、科学的用語ではなく、極めてあいまいな用語である。また、合成繊維特有の異物反応を残存している。

【0008】特開平 7-213597 号は「発明の名称」を「精製コラーゲン様物質」とする発明であり、その明細書中の実施例 1 において、「精製コラーゲン様物質」を「ヒト羊膜の緻密層」と明示した。本発明は、ヒト羊膜の緻密層膜から撚り糸およびその撚り糸の成形体である医用材料とその製造方法に関するものである。本出願特許の技術では、基質材料のコラーゲン分子間のみ架橋密度に依存する物性であるため、物理的強度が不足する欠点が認められた。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】以上、現在使用されて

いる医用材料は、生体に対して何らかの危惧を生じさせるもの、および／または外科術技に要求される物性条件の不備が指摘されるものであった。本発明は、安全性、有効性および有用性を備えた究極の理想とする医用材料を提供することにある。究極の理想とする外科手術領域における治療用の医用材料は、次に列記して示す安全性、有効性および有用性に関する諸条件を同時に満足する医用材料である。

【0010】(1) 安全性：体内埋め込み用具であって、骨／組織の治療材料が、生体と長期的接触（30日以上）する場合は、これら材料について細胞毒性、感作性、亜急性毒性、埋植、その他の試験を、国際標準化機構（International Organization for Standardization：ISO）が定めた指針による試験方法で実施し、かつ、その定める安全性を実証されなければならない。そのうえさらに、法規に基づいて当該医療用具毎に定められた安全性基準に基づいて、化学的試験、物理的試験、生物学的試験に関する多岐に亘り細則が定める試験方法で試験を実施して、所定の安全性を実証しなければならない。表面接触用具の安全性に関するISOの指針は、その接触部位を皮膚、粘膜、損傷表面と分類して、それぞれの試験項目、試験方法および評価基準を定めて、安全性を実証することを要求している。そのうえさらに、法規の定める当該医療用具の安全性基準を満足しなければならない。以上のほかに、生体組織に由来する医用材料は、肝炎（A型、B型、C型）、HIV、性病等の感染性病原体であるウィルス、細菌およびクロイツ・フェルト・ヤコブ症候群の伝播性病原体であるプリオン等、病原体に起因する医療危惧が完全に排除される安全性が必要である。

【0011】(2) 医用材料が創傷補填、保護材である場合の有効性：物理的、機械的機能を備えたものであるうえに、さらに生理学的機能を満足する医用材料でなければ、究極の理想とする医用材料と認定されない。この物理的、機械的機能の究極の理想条件は、当該欠損疾患部に適用する医用材料が、接着剤を用いる接着法、用手縫合、器械縫合等いかなる手法にも満足して使用でき、かつ、欠損疾患部を切除、除去後の正常な組織、臓器の部位を接着、固定することができること、および正常な組織、臓器の物理的、機械的機能と整合する性質を有することが条件である。

【0012】上記に示した生理学的機能の究極の理想条件は、次に列記して示す条件を同時に満足することである。

- ① 医用材料が同種材料であること。
- ② 生体の外科手術部位において、好適な経時的条件に基づいて、医用材料が分解、吸収されるにつれて、正常組織と置換すること。
- ③ 外科手術部位における血液、体液の滲出、漏出および気体の漏出を阻止すること。

- ④ ドレナージ術を不要にすること。
- ⑤ 好適な物性および物理的、機械的強度を有すること。
- ⑥ 外科術技を容易にし、手術時間の短縮および早期治癒を可能にすること。

【0013】上記に示した条件の①項および②項について、学理の説明を要約する。結合組織学は、「細胞増殖と細胞外マトリクス」および「創傷治癒と細胞外マトリクス」に関する原理的定説をもっている。細胞の増殖により組織が形成されて、創傷部位を自己修復する生体の生理機序に関する学理である。生体の結合組織は、上皮層、基底膜層、緻密層および繊維芽細胞層の順で積層する層で構成されている。結合組織の形成機序は、当該結合組織の特有の細胞が、緻密層に生着する。生着した細胞の増殖により、逐次他の層が形成されて結合組織となるといわれている。かかる細胞増殖の必須条件は、緻密層を構成する各タイプのコラーゲンから成るコラーゲン繊維で形成される好適なマトリクスと細胞成長因子物質にあるといわれている。かかる学理に基づくとき、生理学的機能の究極の理想条件を満足するための医用材料は、同種、すなわち、ヒトの結合組織を構成する各型のヒト・コラーゲンから成る緻密層のマトリクスを保全した医用材料である。

【0014】(3) 有用性：医用材料は、患者のためおよび医療福祉の進歩向上を図ることを目的として開発されるべきものである。すなわち、究極の理想とする医用材料は、疾病の早期治癒、患者の早期退院、外科手術時間の短縮（外科医師にとっての便利性）、量的に安定した供給（福祉の公平）、品質規格の長期安定性および合理的価格等の条件を満足する有用性を伴った医用材料である。

【0015】上記した究極の理想とする医用材料が具備しなければならない理想条件に照らすとき、従来の技術に基づく医用材料は下記する通りの根本的、本質的な欠陥を残している。

【0016】①天然または合成高分子材料である医用材料および生体内で不溶性、非分解性、非吸収性でほとんど合成高分子と同様の性状を示すグルタルアルデヒドで完全に化学修飾した馬および豚の心膜を原料とする生体内埋め込み用の医用材料等は、生体内の異物反応による自己防御の生理現象により、内皮によってカプセル化され、そのカプセルは経時的に肥厚、肥大して、永久に残存する。かかる生体にとって異常な現象は、当然埋植部位周辺の正常組織の生存、成長に対して、その間に不整合、違和を生じて、不都合な事態発生の危惧を排除していない。

【0017】②同種、置換用創傷補填材として承認され市販されているヒト屍体の脳硬膜を原料とする凍結乾燥脳硬膜は、伝播性病原体であるプリオンに起因する医療危惧および供給量の不安定および高価格等の欠陥を排除

していない。

【0018】③創傷保護材として現在市販されている医用材料は、豚皮、プラスチック・フィルム、アルギン酸繊維状物の不織布、その他各種各様の製品がある。これらの全ては、治癒した創面にケロイド、傷痕を残存すること、生体異物反応に起因して治癒するに至る期間内に1回以上の貼り替え、取り替えを必要とすることなど、究極の理想的創傷保護材が出現するまでの、飽く迄も単なる代用品であったにすぎない。

【0019】④牛、豚の皮膚の真皮層から抽出、精製したI型コラーゲンであって、そのテロペプチド部を除去したコラーゲンを用いる医用材料がある。かかるコラーゲンを用いた医用材料は、工業的手段、手法では抗原性を皆無にすることができないこと、結合組織の再生に必須条件とされる細胞外マトリクスが形成されていないために組織再生の生理学的機能がなく、グルタルアルデヒド等により完全に化学的修飾された合成高分子化合物であり、プラスチックと生理学上類似物であること、およびスロー・ウィルス、例えばエイズ・ウィルス、および伝播性病原菌プリオンに起因する危険の未解決などの欠点を除去していない。これらもまた、当面の代用品にすぎない。

【0020】⑤生体内分解、吸収性を訴求する医用材料として、動物の腸管から作られた縫合糸が存在するが、上記したコラーゲンが残存する病原体の問題のほかに、ケロイド、傷痕の残存等の問題がある。ポリグリコリク酸(PGAと略称する)の糸が縫合糸、PGAメッシュ、およびPGA糸を用いた不織布等、生体内分解、吸収性の医用材料として市販されているが、糖質に起因するアレルギー性、刺激性の問題を残存している。

【0021】⑥本出願人が先に提出した特願平7-75914号および特願平7-75915号に示した発明は、実質的に生体組織を構成する緻密層膜を生体内分解、吸収性を有する合成高分子繊維を用いて物性を強化した繊維強化医用材料とその製造方法に関する発明である。特願平7-75914号および特願平7-75915号に示した発明は、当該合成高分子繊維を医療材料として用いるものであるが、アレルギー性、刺激性、抗原性等の生体適合性に関する不都合な問題を完全に解消するものではない。

【0022】本発明が解決しようとする課題は、上記した従来の技術が残存する各種の要因による問題を全て解決して、上記に示した究極の理想条件を満足することができる医用材料を開発することにある。

【0023】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者は、上記課題を解決し得た究極の医用材料を開発すべく検討した結果、本発明を完成したものであり、その要旨とするところは、生体結合組織を構成する無細胞質層のみであって、実質的に緻密層の膜状物に、コラーゲンまたはゼラ

チンを含浸させた膜材であって、それらを構成するタンパク分子間に物理的または化学的に架橋反応を施すことによって、外科手術における用手縫合および器械縫合を可能とする強靱な物性を有する膜状の医用材料、ならびに、この膜状素材より作られた医用糸状物、紐状物、および、これら糸状ないし紐状物より作られた医用のチューブ状物、ホース状物およびこれらの製造方法にある。

【0024】

【発明の実施の形態】結合組織は生理学領域では機能(ファンクション)で分類され、上皮層、基底膜層、緻密層、繊維芽細胞と4層に区分して、その構成形態を取り扱うが、光学顕微鏡学領域では、視覚的(ビジュアル)に分類して、上皮層、基底膜、繊維芽細胞層の3層に区分している。すなわち、光学顕微鏡学は生理学が分類区分する基底膜層と緻密層とを一括結合して基底膜と呼称している。かつ、上皮層、繊維芽細胞層は細胞質であり、基底膜層、緻密層は無細胞質である。基底膜層の厚さはナノメートル単位で示される超薄層であり、緻密層はマイクロメートル単位で示すことができる層である。

【0025】本発明でいう結合組織とは、脳硬膜、心臓、胸膜、骨盤腹膜、横隔膜、腹膜、筋膜、腸間膜、皮膚、鼓膜、その他の生体膜、および血管壁、食道壁、気管壁、尿道壁、尿管壁、心臓壁、その他生体臓器の外壁、さらには、胎児膜およびそれを構成する羊膜、絨毛膜等を指称するものである。ヒト羊膜の厚みは、約12,000ナノメートルであり、基底層(厚み50~80ナノメートル)、緻密層(厚み8,000~10,000ナノメートル)を境界層として上皮層と繊維芽細胞を両外側に形成しており、本発明でいう緻密層とは、光学顕微鏡学領域でいう緻密層と基底膜との総合体であって、生理学領域でいう緻密層を実質的に指すものをいう。

【0026】本発明を実施するに際して用いる結合組織を構成する無細胞質層のみであって、実質的に緻密層の膜状物とは、その生理学的機能および生体適合性に関して究極の理想条件を満足する医用材料となる。しかしながら、その物性はオブラートの物性に類似して、とくに湿潤時に、極度に収縮し、かつ、極めて軟弱であり、縫合することができないのみならず、体液により湿潤される外科術技において極めて取扱いが困難である。

【0027】ヒト結合組織であるヒト羊膜、ヒト絨毛膜を構成する緻密層は、I,III,V型のコラーゲンが線維状にマトリクスを形成している。さらに、本発明の発明者の共同研究者らは、XVI型コラーゲンの存在を発見して、J.Biochem.,112,856-863(1992)に報告した。すなわち、換言すれば、緻密層は主としてコラーゲン物質よりなるということが出来る。それゆえに、緻密層はコラーゲン特有の化学的性質を有する。

【0028】コラーゲンは加熱、紫外線照射、電子線照射、放射線照射などの物理的エネルギーにより、コラー

ゲン分子間に架橋反応を施すことができ、これをコラーゲンの物理的修飾という。コラーゲンはホルムアルデヒド、グルタルアルデヒドなどの化学薬品を用いて、コラーゲン分子間に架橋反応を施すこともでき、これをコラーゲンの化学的修飾という。かかるコラーゲンの物理的修飾または化学的修飾によるコラーゲン分子間の架橋反応は、コラーゲン分子の側鎖基であるアミノ基の間に架橋反応が生ずるといわれている。

【0029】コラーゲン分子間の架橋反応は、コラーゲン組成物の物理的強度を向上することができる。しかしながら、コラーゲン組成物である緻密層膜のコラーゲン分子に存在する官能基であるアミノ基の全てを架橋した場合であっても、なお、緻密層膜の物理的修飾物および化学的修飾物は、繊維強化することなく外科術技における縫合その他取扱い手技に適用し得る物性を示すことができない。その理由は、緻密層を形成するコラーゲン分子に存在する官能基であるアミノ基の存在数に基づく架橋密度が乏しいことに起因する。

【0030】ゼラチンはコラーゲンと物性を異にするが、化学的組成が同一であるタンパク質である。それゆえに、コラーゲンと同様にゼラチンもまた、官能基であるアミノ基が存在して、物理的修飾、化学的修飾によりタンパク分子間に架橋反応を生成させることができる。

【0031】本発明は、緻密層膜の組成物質と異質の化学物質を用いることなく、外科術技の条件を満足し得る*

10

20

*物性、強度を示す緻密層膜を用いた医用材料を得ることにある。

【0032】本発明でいうコラーゲンとは、動物由来の抽出精製したコラーゲンであって、そのテロペプチドを除去したコラーゲンをいい、かつ、好ましくはヒト由来の抽出精製したコラーゲンであって、さらに好ましくは、ヒト胎児膜由来のコラーゲンである。

【0033】本発明でいうゼラチンとは、日本薬局方に示す注射用精製ゼラチンであって、とくに好ましくはヒト由来コラーゲンから製造する局方・注射用精製ゼラチンと同等の品質のゼラチンである。

【0034】本発明を実施することにより、緻密層膜にコラーゲンまたはゼラチンを含浸させて、その後、緻密層膜のコラーゲン分子間を架橋すると同時に、含浸したコラーゲンまたはゼラチンのタンパク分子間を架橋することにより、膜材のタンパク分子間の架橋密度を極度に向上して、膜材の物理的強度を著しく強化させることができる。

【0035】その結果、本発明による膜材が、緻密層のみの架橋膜材に比較して格段にその物理的強度が向上していることを実証することができた。実施例1にも示すように、かかる実験結果の一例を表1に示す。

【0036】

【表1】

	厚さ (μm)	引張強度 (kgf/cm^2)	伸長率 (%)
(1) 未処理・緻密層膜	4.5	470	13.7
(2) 架橋・緻密層膜	4.1	300	8.8
(3) 架橋・ゼラチン含浸 緻密層膜	14.0	631	5.0

【0037】以上の工程により製造された本発明の医用材料は、外科術技における用手縫合および器械縫合を可能にするに止まらず、血液、体液にて湿潤した場合も形状を保全し、取扱い易い性状を示す。それゆえに、膜状医用材料として、生体内に埋植する創傷補填材、創傷補綴材および外用の傷創保護材、火傷保護材、熱傷保護材、植皮用ドナスキングラフト等の用途に有用性を有し、糸状医用材料として縫合糸に用いられ、かつ、ホース状、チューブ状医用材料として、人工血管、人工尿管、人工尿道、人工気管、人工食道等の用途に応用することができる。

【0038】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

【0039】

【実施例1】日本薬局方・注射用精製ゼラチン2gを秤量、採取し、60°Cの局方精製水 100mlに溶解して室温まで放冷した。以下、これをゼラチン水溶液という。ゼラチン水溶液を、寸法：30cm×15cm×2cm(深さ)の皿に

40

50

高さ1cmまで注入して室温に保持する。直径3cm×長さ10cmの陶磁器製のローラーを、上記の皿に入ったゼラチン水溶液に漬けて、ローラーを回転させて、ローラーの表面にゼラチン水溶液を付着させる。

【0040】厚さ5cm×幅30cm×長さ50cmのポリエチレン製板上に、緻密層膜を拡張して静置し、その緻密層膜の表面を膜の全面にわたって、ゼラチン水溶液を付着したローラーを回転させることにより、ゼラチン水溶液を緻密層膜に摺り込んだ。この操作を繰り返すことにより、緻密層膜にゼラチン水溶液が飽和状態になるまでゼラチン水溶液を含浸させた。ゼラチン水溶液を含浸した緻密層膜を減圧、吸引しつつ、105°Cで24時間、加熱、乾燥し架橋させた。

【0041】架橋処理した膜材に未反応アミノ基の残存に起因する抗原性などの危惧が存在することを除去するため、次に示すサクシニール化反応処理を施した。0.02Mホウ酸緩衝液 pH 9.0 の 500mlに対して、無水コハク酸の5%アセトン溶液 100mlの割合で混合した液をサク

シニール化調整液とする。架橋処理した膜材をサクシニール化調整液を満した容器中に4時間浸漬、放置した後、局方精製水を用いて洗浄してサクシニール化調整液を除去し、減圧、乾燥装置内にて、30℃乾燥、無菌温風で約12時間乾燥して、本発明の目的製品を得た。その物性を表1に示した。

【0042】

【表1】

【0043】以上の工程により、本発明の所望の架橋構造を有する医用材料を得た。得られた膜材料をニンヒドリン法を用いて検査した結果、発色現象を呈しなかった。それゆえに、緻密層膜の組成物であるコラーゲンの分子間における架橋反応および含浸したゼラチンの分子間における架橋反応が完全に完結したこと、ならびに未反応アミノ基が残存しないことを証明することができた。

*【0044】

【実施例2】コラーゲンを含浸させた場合の実施例を次に示す。株式会社高研製、商品名コーケン・アテロコラーゲンインプラント3%液1ml入りのコラーゲン、または株式会社講談社刊行の「コラーゲン実験法」第1章「コラーゲンの調整」に記載されている極めて一般的調整法を準用して、ヒト羊膜、絨毛膜から0.004%ヒト型コラーゲン中性緩衝水溶液を調整した。以下、これをコラーゲン溶液という。ゼラチン溶液を用いる代わりに上記コラーゲン溶液を用いる以外は実施例1と同様に操作にて、本発明の目的とする医用材料を得た。

【0045】示例として、実施例1で得た本発明の医用材料の物理的修飾膜の兎背部筋肉内における吸収と組織反応について試験した結果を表2、表3に示す。

【0046】

*【表2】

ヒト羊膜由来・緻密層膜の物理的修飾膜の兎背部筋肉内における吸収

	2wk	4wk	6wk
物理的修飾・緻密層膜	膜の脆化 3/5 膜の切断 2/5	膜吸収 3/4 膜一部残存 1/4	膜吸収 2/3 膜一部残存 1/3
	8wk	12wk	16wk
物理的修飾・緻密層膜	膜吸収 3/3	膜吸収 3/3	膜吸収 3/3

【0047】

※【表3】

ヒト羊膜由来・緻密層膜の物理的修飾膜の兎背部筋肉内における組織反応

	2wk	4wk	6wk
物理的修飾・緻密層膜	炎症細胞浸潤 軽度 2/5 中等度 3/5	炎症細胞浸潤 軽度 4/4	炎症細胞浸潤 軽度 3/3
	8wk	12wk	16wk
物理的修飾・緻密層膜	炎症細胞浸潤 軽度 1/3 無し 2/3	脂肪組織 一部繊維組織 3/3	脂肪組織 一部繊維組織 3/3

【0048】以上の結果より、本発明で得られた医用材料は、生体への吸収性も良く、また生体組織に対する安

全性も高いことが判った。

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成 11 年（1999）11 月 24 日

【公開番号】特開平 9-122227

【公開日】平成 9 年（1997）5 月 13 日

【年通号数】公開特許公報 9-1223

【出願番号】特願平 7-305259

【国際特許分類第 6 版】

A61L 27/00

【F I】

A61L 27/00 V
Q

【手続補正書】

【提出日】平成 11 年 4 月 30 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正内容】

【0009】

【発明が解決しようとする問題】以上、現在使用されている医用材料は、生体に対して何らかの危惧を生じさせるもの、および／または外科術技に要求される物性条件の不備が指摘されるものであった。本発明は、安全性、有効性および有用性を備えた究極の理想とする医用材料を提供することにある。究極の理想とする外科手術領域における治療用の医用材料は、次に列記して示す安全性、有効性および有用性に関する諸条件を同時に満足する医用材料である。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】(1) 安全性：体内埋め込み用具であって、

骨／組織の治療材料が、生体と長期的接触（30日以上）する場合は、これら材料について細胞毒性、感作性、亜急性毒性、埋植、その他の試験を、国際標準化機構（International Organization for Standardization:ISO）が定めた指針による試験方法で実施し、かつ、その定める安全性を実証されなければならない。そのうえさらに、法規に基づいて当該医療用具毎に定められた安全性基準に基づいて、化学的試験、物理的試験、生物学的試験に関する多岐に亘り細則が定める試験方法で試験を実施して、所定の安全性を実証しなければならない。表面接触用具の安全性に関する ISO の指針は、その接触部位を皮膚、粘膜、損傷表面と分類して、それぞれの試験項目、試験方法および評価基準を定めて、安全性を実証することを要求している。そのうえさらに、法規の定める当該医療用具の安全性基準を満足しなければならない。以上のほかに、生体組織に由来する医用材料は、肝炎（A 型、B 型、C 型）、HIV、性病等の感染性病原体であるウィルス、細菌およびクロイツ・フェルト・ヤコブ症候群の伝播性病原体であるプリオン等、病原体に起因する医療危惧が完全に排除される安全性が必要である。